



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61M 1/16, A61K 33/14		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/10457 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juli 1991 (25.07.91)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/00042 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. Januar 1991 (14.01.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 00 789.8 12. Januar 1990 (12.01.90) DE (71) Anmelder (nur für JP): NEPHRO-MEDICA PHARMA-ZEUTISCHE VERTRIEBSGESELLSCHAFT MBH [DE/DE]; Sudetenstraße 20, D-6307 Linden (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIMMERMANN, Eckhardt [DE/DE]; Wilhelm Leuschner Str. 14, D-6800 Mannheim 1 (DE).			(74) Anwälte: SCHUBERT, Siegm. usw. ; Große Eschenheimer Straße 39, D-6000 Frankfurt am Main 1 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: JP, US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: INFUSION AND DIALYSIS SOLUTION CONTAINING BICARBONATE AND CALCIUM IONS (54) Bezeichnung: BICARBONAT UND CALCIUM ENTHALTENDE INFUSIONS- UND DIALYSIERLÖSUNG (57) Abstract <p>The invention relates to an infusion and dialysis solution containing bicarbonate and calcium ions with electrolyte concentrations in physiological amounts and possibly other additives, and the use of a physiological buffer mixture in this infusion and dialysis solution. The CO₂ partial pressure of said solution is constant above 66 mmHg and its pH is constant in the physiological range of 7.2 to 7.4, which prevents precipitation of calcium carbonate. The invention also relates to use of a physiological buffer mixture to produce a stabile fusion and dialysis solution containing bicarbonate and calcium ions.</p> (57) Zusammenfassung <p>Beschrieben wird eine Bicarbonat- und Calciumionen enthaltende Infusions- und Dialysierlösung mit Elektrolytkonzentrationen in physiologischen Mengen und gegebenenfalls weiteren Zusätzen, sowie die Verwendung eines physiologischen Puffergemisches in dieser Infusions- und Dialysierlösung, deren CO₂-Partialdruck konstant über 66 mm Hg und deren pH-Wert konstant im physiologischen Bereich von 7,2 bis 7,4 liegt, so daß dadurch eine Calciumcarbonatpräzipitation verhindert wird bzw. die Verwendung eines physiologischen Puffergemisches zur Herstellung einer stabilen Bicarbonat- und Calciumionen enthaltenden Infusions- und Dialysierlösung.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

BICARBONAT UND CALCIUM ENTHALTENDE INFUSIONS- UND DIALYSIERLÖSUNG

Die Erfindung betrifft eine Bicarbonat und Calciumionen enthaltende Infusions- und Dialysierlösung mit Elektrolytkonzentrationen in physiologischen Mengen und gegebenenfalls weiteren Zusätzen, sowie die Verwendung eines physiologischen Puffergemisches in dieser Infusions- und Dialysierlösung, um den CO₂-Partialdruck konstant über 66 mm Hg und den pH-Wert konstant im physiologischen Bereich von 7,2 bis 7,4 zu halten und dadurch eine Calciumcarbonatpräzipitation zu verhindern bzw. die Verwendung eines physiologischen Puffergemisches zur Herstellung einer stabilen Bicarbonat- und Calciumionen enthaltenden Infusions- und Dialysierlösung.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Dialysepatienten weisen im allgemeinen eine metabolische Acidose (urämische Acidose) auf. Verantwortlich dafür ist die bei eingeschränkter Nierenfunktion verminderte Ausscheidung von Wasserstoffionen (H⁺). Diese Acidose ist zunächst charakterisiert durch einen erniedrigten Blut-pH-Wert (unter 7,38), ein vermindertes Standard-Bicarbonat sowie ein Basendefizit. Metabolische Konsequenzen der Acidose sind eine Stimulation des Proteinabbaus, insbesondere durch eine Stimulation des Abbaus verzweigtkettiger Aminosäuren wie z.B. Leucin und eine Stimulation der Parathormon (PTH) Sekretion verbunden mit einer Knochenentkalkung und Induktion einer Hyperphosphatämie.

Metabolische (nicht-respiratorische) Acidosen können, außer bei Niereninsuffizienz, als Ursache einer Störung des Säuren-Basen-Haushalts auch als Ketoacidosen bei Diabetes Mellitus, Hunger, Verzweigtkettenkrankheit und Isovalerianämie, als Laktatacidose bei Sauerstoffmangel und Glykogenspeicherkrankheit vom Typ I, als

Formiatacidose nach Methanolvergiftung oder als Subtraktionsacidosen bei Diarrhoen und Erbrechen auftreten.

Eine absolute Therapieindikation stellt die metabolische Acidose dann dar, wenn sie dekompensiert und sich durch Hyperventilation, Übelkeit, Somnolenz oder Anstieg des Serumkaliums manifestiert. Das Standard-Bicarbonat im Serum liegt dann in der Regel unter 15 mmol/l.

Die Korrektur der Acidose wird bisher durch den Übertritt von H^+ -Ionen aus dem Blut ins Dialysat bei Dialysepatienten als auch durch Diffusion von Puffersubstanzen oder Substanzen, deren Metabolite Puffersubstanzen bilden, aus der Spüllösung (bei Dialysepatienten), oder allgemein Infusionslösung, ins Blut zu erreichen versucht. Weiterhin besteht die Möglichkeit bei Dialysepatienten und Nicht-Dialysepatienten den Säure-Basen-Haushalt über die orale Verabreichung H^+ -Ionen-neutralisierender Substanzen zu korrigieren. An intravenös zu verabreichenden Infusionslösungen zur Acidosekorrektur hat sich in der Praxis eine Natriumhydrogencarbonatlösung, jedoch ohne Calciumionen, bewährt.

Nachdem zunächst Natriumbicarbonat in Dialysier- und Spüllösungen als Puffer verwendet worden war, wurde Mitte der 60er Jahre Acetat als Dialysatpuffer eingeführt, da dieser zusammen mit Calcium, im Gegensatz zu Bicarbonat, in der Lösung stabil war, wenn der pH-Wert der Lösung nicht mit z.B. Oxycarbon gesenkt wurde. Acetat wirkt als Puffer, indem es vorwiegend in der Leber zu Bicarbonat (physiologischer Puffer im Blut) metabolisiert wird. Einem gleichartigen Abbau unterliegt auch Laktat, welches in Spüllösungen zur kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) eingesetzt wird. Allerdings ist der gewünschte Abbau

von Acetat oder Laktat nicht bei allen Patienten in befriedigendem Maße garantiert bzw. die zur ausreichenden Bicarbonatbildung notwendigen Konzentrationen praktisch nicht zu realisieren. Eine Acetatüberlastung führt zu Kreislaufproblemen.

Die damals wie heute nicht beherrschbare Stabilität Bicarbonat enthaltender Dialysierlösungen war, insbesondere durch die Problematik der Ausfällung von Calciumcarbonat in diesen Lösungen, der Grund für den Austausch der Puffersubstanzen.

Ein weiteres, neueres Verfahren ist die Bicarbonat-Dialyse, bei der wiederum Bicarbonat als Puffer verwendet wird. Jedoch werden hierzu zwei Dialyskonzentrate, von denen das eine (basische Lösung) Bicarbonat und NaCl, das andere (saure Lösung) Calcium und weitere Elektrolyte und Essigsäure bzw. Acetat enthält, verwendet. Diese beiden Konzentrate werden unmittelbar vor der Anwendung kontinuierlich gemischt, da ansonsten wiederum Calciumcarbonat ausfällt. Das Ausfallen geringer Mengen Calciumcarbonat läßt sich allerdings auch bei diesem Verfahren nicht vermeiden, wodurch es in der Praxis der Anwendung regelmäßig zu unerwünschten Kalkablagerungen in den Dialysemaschinen kommt. Ein weiterer Nachteil von Bicarbonat-Konzentraten ist eine in der wissenschaftlichen Literatur ausführlich dokumentierte Pyrogenbelastung solcher Konzentrate, die bei Dialysepatienten zu anaphylaktoiden Reaktionen führen kann.

Als orale H⁺-neutralisierende Substanzen werden Salze des Bicarbonats, wie z.B. Calciumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat (Natron) oder Natriumbicarbonat eingesetzt, ferner Magnesium- bzw. Aluminiumhydroxid. Der Nachteil dieser Substanzen bei Verabreichung als Acidosetherapeutika ist die damit verbundene hohe Belastung des Organismus mit den entsprechenden

Metallanteilen dieser Verbindungen (Calcium, Natrium, Magnesium oder Aluminium). Daraus resultierende bekannte Krankheitsbilder sind z.B. Hypercalcämien und Nephrocalcinose, Hypernatriämien und Bluthochdruck, Hypermagnesiämien und Aluminiumbelastung, die zu dem bekannten Erkrankungsbild der urämischen Encephalopathie führen können. Leichtere Acidosefälle werden oral auch mit Citrat- oder Gluconatsalzen, überwiegend als Calciumsalze, behandelt. Der Einsatz der letzteren Substanzen ist jedoch bei mittleren und schweren Acidosen und bei chronischer Acidosebehandlung (chronische Niereninsuffizienz) nicht ausreichend.

Infusionslösungen zur Acidosetherapie enthalten Carbonate, wie z.B. Natriumhydrogencarbonat oder andere im basischen Bereich wirksame Puffer, wie z.B. Trispuffer.

Gemäß den medizinischen Anforderungen an Infusions- und Dialysierlösungen zur chronischen Acidosebehandlung, insbesondere bei Dialysepatienten, muss eine solche Lösung, um langfristig einen wirksamen antiacidotischen Effekt zu erzielen und keine weiteren Störungen im Elektrolythaushalt hervorzurufen, üblicherweise Calciumionenkonzentrationen von etwa 1,75 mmol/l und Bicarbonationen von wenigstens 30 mmol/l, sowie gegebenenfalls weitere Elektrolyte in blutphysiologischen Mengen und weitere Zusätze, enthalten. Durch solche notwendig hohen Calcium- und Bicarbonatkonzentrationen kommt es, begünstigt durch die Art und Verwendung bzw. des Einsatzes dieser Lösungen, zu einem Überschreiten des Löslichkeitsproduktes von Calcium und Carbonat und somit zur Präzipitation (Ausfällen) von Calciumcarbonat in der Lösung, mit der Folge technischer (Verkalkung von Dialysemaschinen) und medizinischer (Erniedrigung der freien und somit verfügbaren Calcium- und Bicarbonationenkonzentration) Probleme.

Die Präzipitation von Calciumcarbonat in Calciumionen und Bicarbonationen enthaltenden wässrigen Lösungen läßt sich chemisch folgendermaßen erklären.

Calcium, aber auch andere divalente Kationen wie z.B. Magnesium, sind sogenannte Härtebildner, d.h. sie bilden mit anderen divalenten Anionen, wie z.B. Carbonat, unlösliche Salze. So reagieren abhängig von der jeweiligen Ionenkonzentration Calciumionen mit Carbonationen nach der Reaktionsgleichung



(Gleichung 1)

zu unlöslichem Calciumcarbonat. Dieser Reaktionsschritt ist abhängig vom Löslichkeitsprodukt LP, dem pH-Wert der Lösung, der Temperatur und dem Druck.

Das Löslichkeitsprodukt $\text{LP}_{\text{CaCO}_3}$ für Calciumcarbonat ist definiert als das Produkt aus der Calcium- und Carbonationenkonzentration und findet sich in einschlägigen chemischen Tabellenwerken, wie z.B. 'Handbook of Chemistry and Physics. Hrsg.: Weast, R.C, CRC Press, Cleveland, 1974',

$$\text{LP}_{\text{CaCO}_3} = [\text{Ca}^{++}] \times [\text{CO}_3^{--}] = 0,99 \times 10^{-8} \text{ (bei } 15^\circ \text{ C)}$$

(Gleichung 2).

Dies bedeutet, daß bei einer weiteren Erhöhung einer der Konzentrationen unlösliches Calciumcarbonat ausfällt (gesättigte Lösung).

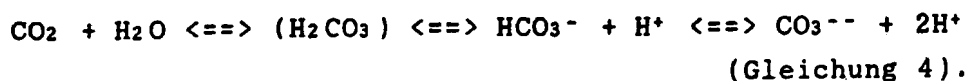
Für Magnesium ist $\text{LP}_{\text{MgCO}_3} = 2,6 \times 10^{-5}$ (bei 12° C) und damit wesentlich größer als $\text{LP}_{\text{CaCO}_3}$, so daß Carbonatpräzipitationen in Calcium- und Magnesiumionen enthaltenden Infusions- und Dialysierlösung nur durch Calcium verursacht werden.

Der Einfluß des pH-Wertes auf Gleichung (1) ist aus der Henderson-Hasselbalch-Gleichung ersichtlich:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{konjugierte Base}]}{[\text{Säure}]}$$

(Gleichung 3).

Im Falle eines Kohlendioxid-/Bicarbonat-Puffersystems stellt sich ein Gleichgewicht nach folgender Reaktionsgleichung ein:



Im basischen Milieu ist Gleichung (4) nach rechts verschoben und es bildet sich aus 2 OH^- (Base) + 2 H^+ (aus Reaktionsgleichung) $2 \text{ H}_2\text{O}$; durch einen verbleibend hohen Carbonatanteil (CO_3^{--}) ist die Gefahr einer Calciumcarbonatpräzipitation erhöht (vgl. Gleichung 1).

Im sauren Milieu ist Gleichung 4 nach links verschoben und Kohlendioxid (CO_2) entweicht; die CO_3^{--} -Konzentration ist erniedrigt.

Im ersten Dissoziationsschritt ist hinsichtlich der Henderson-Hasselbalch-Gleichung HCO_3^- (Bicarbonat = Hydrogencarbonat) die konjugierte Base und CO_2 (Kohlendioxid) die Säure, wobei Kohlendioxid für CO_2 und H_2CO_3 (Kohlensäure) steht, da z.B. bei 37° C nur $1/400$ des gesamten Kohlendioxids in hydratisierter Form als H_2CO_3 vorliegt. Deshalb gilt

$$[\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{CO}_3] \approx [\text{CO}_2]$$

(Gleichung 5).

Im zweiten Dissoziationsschritt ist CO_3^{--} (Carbonat) die konjugierte Base und HCO_3^- (Hydrogencarbonat) die Säure.

Aus Gleichung (3) ergibt sich somit für ein Kohlendioxid-/Bicarbonat-Puffersystems in der ersten Stufe:

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}, \quad \text{wobei } \text{pK}_1 \approx 6,4 \text{ (bei } 25^\circ \text{ C)}$$

(Gleichung 6)

und in der zweiten Stufe:

$$\text{pH} = \text{pK}_2 + \log \frac{[\text{CO}_3^{--}]}{[\text{HCO}_3^-]}, \quad \text{wobei } \text{pK}_2 \approx 10,3 \text{ (bei } 25^\circ \text{ C)}$$

(Gleichung 7).

Aus Gleichung (6) und (7) wird deutlich, daß die Carbonatkonzentration durch die Bikarbonatkonzentration und den pH-Wert und umgekehrt der pH-Wert von der Carbonat bzw. Bikarbonatkonzentration bestimmt werden. Gleichzeitig wird deutlich, daß bei genügend niedrigem pH-Wert, also H^+ -Überschuß, eine Präzipitation von Calciumcarbonat in der Weise verhindert wird, daß analog Gleichung (1) nicht Calciumcarbonat, sondern das leicht lösliche Calciumhydrogencarbonat nach folgender Reaktionsgleichung gebildet wird:



(Gleichung 8).

Die Temperatur beeinflusst die Höhe des pK-Wertes umgekehrt proportional, d.h. bei steigender Temperatur sinkt der pK-Wert und somit der pH-Wert. So findet sich in den wissenschaftlichen Tabellen z.B. für den in Gleichung (6) wiedergegebenen pK_1 -Wert ein Wert von 6,4 bei 25° C und von 6,1 bei 37° C .

Eine besondere Bedeutung kommt der Aktivität des gelösten CO_2 zu, da gemäß der Definition der pK-Werte zu deren Bestimmung die Aktivitätskoeffizienten

(= Löslichkeitskoeffizient α) herangezogen werden.
 Kohlensäure zerfällt in Wasser und CO_2 , das, in Wasser
 gelöst, einen Kohlendioxidpartialdruck $p\text{CO}_2$ verursacht.
 Der Löslichkeitskoeffizient für CO_2 in Wasser beträgt
 $\alpha_{p\text{CO}_2} = 0,0306 \text{ mmol/l/mm Hg}$ ($1 \text{ Pa} = 7,3 \times 10^{-3} \text{ mm Hg}$)

oder

$$[\text{CO}_2]_{\text{aktiv}} = 0,0306 \times p\text{CO}_2$$

(Gleichung 9).

Gleichung (6) bekommt so die Form

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]_{\text{aktiv}}}{0,0306 \times p\text{CO}_2}, \quad \text{wobei } \text{pK}_1 \approx 6,4 \text{ (25° C)}$$

(Gleichung 10).

Aus Gleichung (8) wird deutlich, daß durch eine
 Erniedrigung des $p\text{CO}_2$ der pH-Wert in der Lösung
 ansteigt. Dadurch wird das in Gleichung (4)
 dargestellte Gleichgewicht zugunsten einer
 Konzentrationserhöhung von CO_3^{--} verschoben, wodurch
 das Löslichkeitsprodukt $\text{LP}_{\text{CaCO}_3}$ für Calciumcarbonat
 überschritten wird, mit der Folge einer Präzipitation
 von Calciumcarbonat.

Aus dem Stand der Technik sind in den Verfahren der
 Blutreinigung (Hämodialyse mit verwandten Verfahren und
 Peritonealdialyse) schon seit mehreren Jahren
 Bicarbonat als Puffer enthaltende Dialysier-
 flüssigkeiten in der Weise hergestellt worden, daß
 einerseits ein basisches Bicarbonatkonzentrat und
 andererseits ein saures Calciumionen enthaltendes
 Elektrolytkonzentrat in getrennten Behältnissen
 gehalten wird. Diese beiden Lösungen werden unmittelbar
 vor dem Gebrauch gemischt. Dennoch erfolgen selbst bei
 dieser Art der Herstellung und des sofortigen Einsatzes
 entweder als Dialysierflüssigkeit in Hämodialyse-
 maschinen oder als Dialysierflüssigkeit zur Peritoneal-

dialyse, Calciumcarbonatpräzipitationen, wenn die Calciumkonzentration notwendigerweise bei ca. 1,75 mmol/l und die Bicarbonatkonzentration über 30 mmol/l liegt. Technisch hat dies Störungen im Dialysebetrieb durch Verkalken von Dialysemaschinen und medizinisch eine inadäquate Azidosekorrektur und ungenügende Zufuhr von Calciumionen zur Folge.

Desweiteren sind eine Reihe von wissenschaftlichen Publikationen und von Patentschriften bekannt, die sich mit der Herstellung von Calcium und Bicarbonat enthaltenden Infusions- und Dialysierlösungen beschäftigen. Gemeinsam ist allen Druckschriften, daß jeweils der Einsatz zweier getrennter Lösungen, eines basischen Bicarbonatkonzentrats und einer sauren, Calciumionen enthaltenden Elektrolytlösung, vorgeschlagen wird. Durch Mischen entsprechender Anteile dieser zwei Lösungen wird anschließend der pH-Wert im physiologischen Bereich von ca. 7,4 eingestellt. Diesbezügliche Patentschriften zur Herstellung solcher Lösungen sind z.B. in der EP-OS 086 553, der EP-OS 161 471, der DE-OS 31 46 425 und der EP-OS 022 922 beschrieben. Allen Publikationen ist gemein, daß sie keinerlei Beeinflussung des $p\text{CO}_2$ oder des pH-Wertes der Bicarbonatlösung vorschlagen.

In medizinischen und naturwissenschaftlichen Gebieten werden routinemäßig seit Jahrzehnten stabile Calcium und Bicarbonat enthaltende Pufferlösungen, wie z.B. Krebs-Bicarbonat-Puffer, in der Weise hergestellt und verwendet, daß die Calciumcarbonatpräzipitation durch ständiges Begasen der Lösung mit CO_2 verhindert wird.

Wesentlich ist hierbei also die Aufrechterhaltung eines genügend hohen $p\text{CO}_2$. Ermöglicht wird dies durch die kontinuierliche Begasung in einem offenen System, ganz im Gegensatz zu geschlossenen Systemen, die aber bei der Anwendung von Infusions- und Dialysierlösungen

obligat sind. Solche sogenannten geschlossenen Systeme, wie z.B. Plastikbehältnisse für Infusions- und Dialysierlösungen, zeichnen sich jedoch größtenteils dadurch aus, daß sie für Gase, also auch für CO_2 , teilweise permeabel sind. Dadurch entweicht mehr oder weniger CO_2 , z.B. bei der Lagerung der Infusions- und Dialysierlösung. Spätestens jedoch bei dem Gebrauch solcher Lösungen, z.B. nach dem Mischen o.g. Dialysierlösungen, wird das geschlossene System geöffnet und es entweicht CO_2 . Der pCO_2 erniedrigt sich folglich, der pH-Wert steigt, wodurch die Gefahr für Calciumcarbonatpräzipitationen erhöht wird.

Aus Gleichung (10) ist ersichtlich, daß durch die Maßnahme der kontinuierlichen CO_2 -Begasung der pH-Wert der Lösung erniedrigt wird und somit, wie bereits erwähnt, lösliches Calciumhydrogencarbonat entsteht. Es handelt sich also bekanntermaßen um ein Ansäuern der Lösung. Selbstverständlich kann dieses Ansäuern auch mit mineralischen Säuren, wie z.B. Salzsäure (HCl), oder mit organischen Säuren, wie z.B. Essigsäure und Milchsäure, erfolgen. Der Nachteil bei einer derartigen Vorgehensweise liegt darin, daß letztendlich nicht der pH-Wert der Lösung, sondern der pCO_2 für die Stabilität der Lösung verantwortlich ist. Das bedeutet, daß bei dem unvermeidbaren Entweichen von CO_2 , z.B. beim Öffnen des Systems, der pH-Wert durch ein Absinken des pCO_2 wieder ansteigt, also das Reaktionsgleichgewicht nach Gleichung (4) nach rechts verschoben ist, wodurch vermehrt Carbonat entsteht (Gefahr der Calciumcarbonatausfällung). Nach Erschöpfen der Protonendonatorkapazität der zugeführten Säuren, d.h. bei entsprechender CO_2 -Entweichung, kommt es zwangsläufig zum Überschreiten von $\text{LP}_{\text{CaCO}_3}$.

Bei der Verwendung von HCl zum Ansäuern Bicarbonat enthaltender Infusions- und Dialysierlösungen, besteht darüberhinaus die Gefahr, bei intrakorporealer

Verabreichung solcher Infusions- und Dialysierlösungen, Hyperchloridämien bei den Patienten zu induzieren, da erfahrungsgemäß solche Infusions- und Dialysierlösungen Cl^- -Konzentrationen über 120 mmol/l aufweisen (Blutnormalwert = 97- 108 mmol/l).

Insofern wird deutlich, daß die kausale Problematik der Herstellung einer stabilen Calciumionen und Bicarbonationen enthaltenden Infusions- und Dialysierlösung darin liegt, den pCO_2 in einem Bereich konstant zu halten, der sicherstellt, daß keine Calciumcarbonatpräzipitationen auftreten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Herstellung Calcium und Bicarbonat enthaltender Infusions- und Dialysierlösungen zur Verfügung zu stellen, bei dem nicht die Gefahr besteht, daß in der gebrauchsfertigen Infusions- und Dialysierlösung eine Calciumcarbonatpräzipitation während der Anwendung auftritt und gleichzeitig eine genügend hohe Bicarbonatkonzentration in der Infusions- und Dialysierlösung gewährleistet wird, um metabolische Acidosen langfristig effektiv therapieren zu können und weiterhin sichergestellt wird, daß in der Infusions- und Dialysierlösung eine genügend hohe Calciumionenkonzentration von ca. 1,75 mmol/l vorliegt.

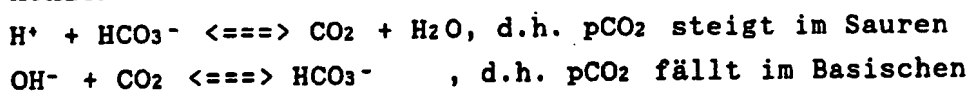
Die Lösung der Aufgabe erfolgt dadurch, daß die gebrauchsfertige Infusions- und Dialysierlösung, enthaltend Calcium und Bicarbonat und gegebenenfalls weitere Elektrolyte oder Zusatzstoffe, einen Gehalt eines physiologischen organischen Puffergemisches in einer Konzentration aufweist, daß der pCO_2 in dieser Infusions- und Dialysierlösung konstant über 66 mm Hg liegt, der Bicarbonatengehalt wenigstens 30 mmol/l beträgt und die Calciumionenkonzentration bei ca. 1,75 mmol/l oder gewünschtenfalls darunter liegt.

Verfahrensgemäß liegt die Lösung der Aufgabe darin, daß durch konstante Anwesenheit eines Nicht-Kohlendioxid-Bicarbonat-Puffersystems in Form eines organischen physiologischen Puffersystems somit gegebenenfalls bei einer Entweichung von CO_2 , wie z.B. Öffnen des Infusions- und Dialysierlösung enthaltenden Behältnisses oder in Form von Diffusion von CO_2 durch Plastikmaterialien des Behältnisses, kontinuierlich CO_2 , aufgrund einer H^+ -Freisetzung oder einer OH^- -Aufnahme des organischen Puffersystem, nachgeliefert wird (vgl. Gleichung 4).

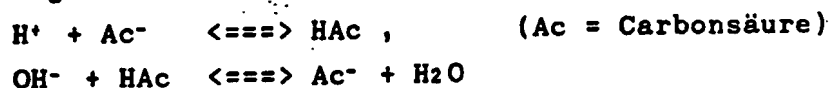
Dadurch wird gleichzeitig erreicht, daß der pH-Wert dieser Lösung im definiert eingestellten Bereich von beispielsweise 7,40 konstant gehalten wird.

Dieses erfindungsgemäße organische Puffersystem steht in Wechselwirkung mit dem Kohlensäure-Bicarbonat-Puffersystem.

Kohlensäure-Bicarbonat-Puffersystem (a):



Organisches Puffersystem (b):



Durch Kombination beider Puffersysteme wird erreicht, daß bei einem Absinken des $p\text{CO}_2$, also einem Anstieg des pH bei (a), H^+ -Ionen aus (b) freigesetzt werden und dadurch der pH-Wert bzw. $p\text{CO}_2$ konstant gehalten werden.

Vorzugsweise finden als organische Puffersysteme Gemische einer organischen Säure oder deren Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, insbesondere Carbonsäuren mit einer Kettenlänge von 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die vornehmlich 1- bis 3-wertig

sind, Anwendung und die einen pK-Wert in der ersten oder zweiten oder dritten Stufe im Bereich von 5,0 bis 7,6 aufweisen und einem korrespondierenden Säuren- bzw. Basenpaar dieser Carbonsäuren oder einer anorganischen Base, ausgewählt aus der Gruppe Hydroxid und Phosphat, insbesondere Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumhydroxid oder gegebenenfalls einer anorganischen Säure. Die zur Anwendung kommenden Konzentrationen des Puffergemisches liegen im Bereich von 10 bis 200 mmol/l.

Erfindungsgemäß finden zur Herstellung des Puffergemisches vornehmlich physiologische Carbonsäuren, die im Citratcyclus als Metabolite vorkommen, Anwendung. Insbesondere sind dies Citrat, Isocitrat, Oxalsuccinat, α -Ketoglutarat, Succinat, Fumarat, Malat, Oxalacetat und Pyruvat. Desweiteren können aber auch Aminosäuren, vornehmlich essentielle Aminosäuren oder deren α -Ketoanaloge eingesetzt werden.

Im Citratzyklus (= Krebszyklus nach H. A. Krebs, Oxford, Nobelpreis 1954), in den der Kohlenhydrat-, Eiweiß- bzw. Aminosäuren- und Fettstoffwechsel in Form des Pyruvats oder der aktivierten Essigsäure einmünden, nehmen diese Carbonsäuren eine dominierende Schlüsselstellung ein, indem der intermediäre Stoffwechsel dieser Nährstoffe somit über diese Carbonsäuren als Zwischenprodukt abläuft. Durch das beim Abbau entstehende Bicarbonat wird die renale Acidose günstig beeinflusst.

Dieser weitere Vorteil der sekundären (metabolischen) Bicarbonatbildung aus Carbonsäuren des Citratcyclus bei der erfindungsgemäßen Verwendung dieser Carbonsäuren als organisches Puffersystem wirkt somit als eine Art 'Nachbrenner'.

Durch diese physiologische Stellung dieser Carbonsäuren

des Citratcyclus im Intermediärstoffwechsel ist die pharmakologisch toxische Unbedenklichkeit gewährleistet.

Die vorzugsweise Einstellung des $p\text{CO}_2$ auf wenigstens 66 mm Hg in der Infusions- und Dialysierlösung bei der erfindungsgemäßen Herstellung Calcium und Bicarbonat enthaltender Infusions- und Dialysierlösungen durch die erfindungsgemäße Verwendung eines organischen Puffersystems hat den Vorteil, daß die Carbonatkonzentration (CO_3^{--}) in dieser Lösung extrem niedrig liegt. Bei einer Bikarbonatkonzentration (HCO_3^-) von 35 mmol/l und einem $p\text{CO}_2$ von 66 mm Hg stellt sich nach Gleichung (10) bei einem pK_1 -Wert von 6,1 bei 37° C ein pH-Wert von

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{35}]_{\text{aktiv}}}{0,0306 \times 66} = 7,34$$

(Gleichung 11)

ein. Aus Gleichung (7) errechnet sich dann eine Carbonatkonzentration von $[\text{CO}_3^{--}] = 0,002 \text{ mmol/l}$.

Bei einer Ca^{++} -Konzentration von 1,75 mmol/l errechnet sich analog Gleichung (2) ein Konzentrationsprodukt (KP) von

$$\text{KP} = [\text{Ca}^{++}] \times [\text{CO}_3^{--}] = 0,00175 \times 0,000002 = 3,5 \times 10^{-9}$$

$$<< \text{LP}_{\text{cacos}} = 0,99 \times 10^{-8}$$

(Gleichung 12).

Da KP kleiner ist als das Löslichkeitsprodukt LP_{cacos} besteht keine Gefahr einer Calciumcarbonat-präzipitation.

Erfindungsgemäß wurde weiterhin festgestellt, daß es beim Mischen bekannter basischer Bicarbonat- und saurer Calciumionen enthaltender Elektrolytlösungen zwar berücksichtigt wurde, den pH-Wert im physiologischen

Bereich von 7,2 bis 7,6 einzustellen, es jedoch vernachlässigt wurde, zu berücksichtigen, daß sich der beim Mischen bildende CO_2 -Partialdruck, der wie oben ausgeführt, notwendig ist, um eine Calciumcarbonat-präzipitation zu verhindern, gemäß Gleichung (1) erst relativ langsam als Folge der chemischen Reaktion aufbaut und darüberhinaus auch nicht stabil bleibt, da das System offen ist. Dadurch kommt es beim Mischen und anschließend bei der Anwendung (Dialysemaschine) zu mehr oder weniger kurzfristigen Überschreitungen von $\text{LP}_{\text{CaCO}_3}$, ausreichend um Calciumcarbonatkristallkeime zu bilden, die je nach weiteren physikalischen Umständen zu Calciumcarbonatausfällungen führen.

Aufgrund des, durch das mit dem organischen Puffersystem eingestellten und konstant gehaltenen pCO_2 , kommt es jedoch bei der erfindungsgemäßen Infusions- und Dialysierlösung zu keiner Zeit zu Überschreitungen des Löslichkeitsproduktes für CaCO_3 . Selbst wenn in der Infusions- und Dialysierlösung gelöstes CO_2 entweicht, z.B. beim Öffnen des 'Bicarbonat-Calcium-Systems', wird dadurch nicht der pCO_2 erniedrigt, da aufgrund des anwesenden organischen Puffersystems solange ständig H^+ -Ionen freigesetzt werden, bis die Konzentration an CO_2 aus Gleichung (1) nachgeliefert wurde, die entwichen ist.

Eine gebrauchsfertige Infusions- und Dialysierlösung wird erfindungsgemäß so hergestellt, daß in eine, organisches Puffergemisch enthaltende, wässrige Lösung (A) die gewünschte Menge Bicarbonationen enthaltende Lösung (B) und anschließend die gewünschte Calciumionen enthaltende Lösung (C) gegeben wird. Gewünschtenfalls können Nicht-Calciumionen-Elektrolytzusätze in (A), (B) oder (C) enthalten sein. Bicarbonat- und Calciumionen können auch direkt in Form ihrer Salze, z.B. als Natriumhydrogencarbonat und als Calciumchlorid in (A) gelöst werden. Umgekehrt kann auch das organische

Puffergemisch als Lösung oder als festes Salz zu (B) gegeben werden. Von Bedeutung ist jeweils, daß bei Zugabe von Calciumionen bereits eine wässrige Lösung von (A) und (B) vorliegt.

(A), (B) und (C) können im Bedarfsfall getrennt produziert, in geschlossene Behältnisse abgefüllt und sterilisiert werden und erst vor Gebrauch gemischt werden, oder (A) und (B) werden vorgemischt oder (A) und (C) werden vorgemischt oder (A) und (B) und (C) werden vorgemischt, abgefüllt und sterilisiert.

Die Herstellung und Sterilisation der Teillösungen oder Gemische von (A), (B) und (C) erfolgt nach den für die Herstellung und Sterilisation für Infusions- und Dialysierlösungen bekannten Verfahren.

Erfindungswesentlich ist es dabei, daß der pCO_2 der gemischten Lösungen (A) und (B) über 66 mm Hg, $[HCO_3^-]$ über 30 mmol/l und folglich der pH-Wert im physiologischen Bereich von 7,2 bis 7,6 liegen.

Einsetzbare organische Puffersysteme sind zum Beispiel: 50 % 0,1 mmol/l Dinatriumcitrat + 50 % 0,1 mmol/l NaOH (pH-Wert $\approx 6,4$; $pK_3 \approx 6,4$), oder anstatt Dinatriumcitrat z.B. Malat ($pK_2 \approx 5,1$) oder Succinat ($pK_2 \approx 5,6$).

Die gebrauchsfertige erfindungsgemäße Infusions- und Dialysierlösung kann folgende Zusammensetzung aufweisen:

Na ⁺	120 - 154 mmol/l
K ⁺	0 - 5 mmol/l
Mg ⁺⁺	0 - 3 mmol/l
Ca ⁺⁺	0,5 - 2,5 mmol/l
Cl ⁻	50 - 120 mmol/l
HCO ₃ ⁻	> 30 mmol/l

ERSATZBLATT

pCO₂ > 66 mm Hg
organisches
Puffergemisch 10 - 200 mmol/l
pH-Wert 7,2 - 7,6

Für den Fall, daß die erfindungsgemäße Infusions- und Dialysierlösung osmotische Eigenschaften aufweisen soll, wie dies z.B. beim Einsatz als Peritonealdialyselösung nötig ist, weist sie einen Gehalt einer osmotisch aktiven Substanz oder Gemische solcher osmotisch aktiven Substanzen in entsprechenden Mengen auf. Osmotisch aktive Substanzen sind z.B. Glucose, Fruktose, Galaktose oder andere Zucker, Carbonsäuren, Zuckeralkohole, Glycerin, Zuckerpolymere, Gelatine, Kohlenhydratpolymere, Hydroxyethylstärke, Dextrane, Aminosäuren und deren α -Ketoanalogue und/oder Peptide. In der Praxis wird derzeit insbesondere Glucose in einer Konzentration von 12 bis 50 g/l eingesetzt. Dies führt zu einer Gesamtosmolarität in der Infusions- und Dialysierlösung von etwa 330 bis 700 mosm/l.

Nachfolgendes Beispiel erläutert die Erfindung.

Beispiel:

Es wird eine wässrige 0,1 mol/l Dinatriumcitratlösung in der Weise hergestellt, daß in 1 l Lösung 21,01 g Citronensäuremonohydrat und 200 ml 1 mol/l NaOH enthalten sind. Anschließend wird eine wässrige Lösung Lösung 1) eines Puffergemisches, bestehen aus 0,1 mol/l Dinatriumcitratlösung (a) und 0,1 mol/l NaOH-Lösung (b) im Verhältnis 1 : 1 hergestellt. In diesem Puffergemisch werden 76 mmol/l Natriumhydrogencarbonat gelöst. Der pH-Wert dieses Puffergemisches liegt bei 7,3 bis 7,4. Oder es wird eine weiter wässrige Lösung mit der entsprechenden doppelten Menge Natriumhydrogencarbonat hergestellt (Lösung 1b). Der pCO₂ der gemischten Lösung liegt über 66 mm Hg, kann

aber auch gewünschtenfalls über eine Veränderung des pH-Wertes, gegebenenfalls durch Hinzufügen oder Weglassen von (a) oder (b) auf 7,2 bis 7,6, exakt eingestellt bzw. erhöht werden.

Es wird eine zweite Calciumionen, Glukose und Elektrolyte enthaltende wässrige Lösung hergestellt (Lösung 2).

Zusammensetzung: $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	3,5 mmol/l
$\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$	1,0 mmol/l
NaCl	100 mmol/l
Glucose	30 g/l

Gegebenenfalls kann der pH-Wert dieser Lösung 2 durch hinzufügen einer geringen Menge HCl oder einer anderen Säure auf 5,0 bis 6,8 eingestellt werden, um bei einer eventuellen Hitzesterilisation einer chemischen Umsetzung von Glucose vorzubeugen.

Lösung 1, Lösung 1b (oder ein Gemisch aus Lösung 1 und 1b) und Lösung 2 können

a) pyrogenfrei filtriert und getrennt in geschlossene Behältnisse, vorteilhafterweise in einen Doppelkammerbeutel, dessen Kammern durch eine aufbrechbare Verbindungseinrichtung miteinander in Verbindung gebracht werden können, abgefüllt und danach hitzesterilisiert werden. Es können jedoch auch die Lösungen 1, 1b und 2 separat in einen Dreikammerbeutel abgefüllt werden. Vor Anwendung werden die Lösungen im Doppelkammerbeutel oder Dreikammerbeutel dadurch gemischt, daß nach Aufbrechen der Verbindungseinrichtung durch Druck auf eine Beutelkammerhälfte beide Lösungen im Fall des Doppelkammerbeutelssystems ineinander übergeführt werden. Im Fall des Dreikammerbeutelssystems wird zuerst Lösung 1 und 1b gemischt und anschließend Lösung 2.

Oder

b) in einem geschlossenen Behältnis gemischt,
pyrogenfrei filtriert und sterilisiert werden.

Nach a) oder b) ist die Infusions- und Dialysierlösung
z.B. als Peritonealdialysierflüssigkeit einsetzbar und
weist folgende Zusammensetzung auf:

Na ⁺	138	mmol/l
Mg ⁺⁺	0,5	mmol/l
Ca ⁺⁺	1,75	mmol/l
Cl ⁻	ca. 70 - 90	mmol/l
Glukose	15	g/l
HCO ₃ ⁻	> 30	mmol/l
pCO ₂	> 66	mm Hg
organisches		
Puffergemisch	50	mmol/l
pH-Wert	7,3 - 7,4	
theoretische		
Osmolarität	ca. 360	mosm/l

Die gebrauchsfertige Lösung weist langfristig keine
Ausfällungen von CaCO₃ auf.

ERSATZBLATT

PATENTANSPRÜCHE

1. Infusions- und Dialysierlösung, enthaltend Bicarbonat und Calciumionen und gegebenenfalls weitere Elektrolyte und Zusatzstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die gebrauchsfertige Infusions- und Dialysierlösung einen Gehalt eines physiologischen organischen Puffergemisches in einer Konzentration von 10 bis 200 mmol/l aufweist, der den CO₂-Partialdruck in dieser Infusions- und Dialysierlösung konstant über 66 mm Hg hält und der Bicarbonatengehalt wenigstens 30 mmol/l beträgt.
2. Infusions- und Dialysierlösung, enthaltend Bicarbonat- und Calciumionen und gegebenenfalls weitere Elektrolyte und Zusatzstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die gebrauchsfertige Infusions- und Dialysierlösung einen Gehalt eines physiologischen organischen Puffergemisches in einer Konzentration von 10 bis 200 mmol/l aufweist, der den pH-Wert dieser Infusions- und Dialysierlösung konstant im Bereich von 6,8 bis 7,6 hält und der Bicarbonat-ionengehalt wenigstens 30 mmol/l beträgt.
3. Infusions- und Dialysierlösung nach einem der Patentansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als physiologisches Puffergemisch organische Carbonsäuren bzw. deren Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, insbesondere Carbonsäuren mit einer Kettenlänge von 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, deren pK-Wert im Bereich von 5,0 bis 7,6 liegt und dem korrespondierenden Säuren- bzw. Basenpaar dieser Carbonsäuren oder einer anorganischen Base, ausgewählt aus der Gruppe Hydroxid und Phosphat, insbesondere Natrium-,

Kalium-, Magnesium- oder Calciumhydroxid, eingesetzt werden.

4. Infusions- und Dialysierlösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 3, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß die im organischen Puffergemisch zur Anwendung kommenden Carbonsäuren bzw. deren Salze ausgewählt sind aus der Gruppe Citrat, Isocitrat, Oxalsuccinat, α -Ketoglutarat, Succinat, Fumarat, Malat, Oxalacetat und Pyruvat oder aus der Gruppe Aminosäuren oder aus der Gruppe der α -Ketoanalogen von Aminosäuren.
5. Infusions- und Dialysierlösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 4, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß der pH-Wert im physiologischen Bereich von 7,2 bis 7,6, vorzugsweise 7,3 bis 7,4 liegt.
6. Verfahren zur Herstellung einer Infusions- und Dialysierlösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 5, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß ein zweites Nicht-Bicarbonat-Puffersystem in Wechselwirkung mit dem Bicarbonat-Puffersystem steht, daß der pCO_2 konstant über 66 mm Hg liegt, sowie der Bicarbonatgehalt wenigstens 30 mmol/l beträgt und 0,5 bis 2,0 mmol/l Calciumionen aufweist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/00042

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">Int.Cl.⁵ A 61 M 1/16, A 61 K 33/14</div>																	
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; font-size: 0.8em;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">Int.Cl.⁵</td> <td style="text-align: center; padding: 10px;">A 61 M, A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: 0.8em; margin-top: 5px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. ⁵	A 61 M, A 61 K											
Classification System	Classification Symbols																
Int.Cl. ⁵	A 61 M, A 61 K																
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category ⁹</th> <th style="width: 60%; padding: 5px;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 30%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"> WO, A, 86/00239 (VEECH) 16 January 1986, see page 2, line 20 - page 4; claims 2-4,9 <div style="text-align: center;">---</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"> EP, A, 0086553 (VELTMAN) 24 August 1983, see claims 1,5,6,10; example 1; figure 1 (cited in the application) <div style="text-align: center;">---</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-3,5,6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"> A.S.A.I.O. Transactions (American Society for Artificial Internal Organs), volume 32, No.1, July-September 1986, (Hagerstown, MD, US) M. Feriani et al.: "Buffer balance in bicarbonate hemodiafiltration", pages 422-424, see page 422 - page 423, left-hand column, table 1 <div style="text-align: center;">---</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1,2,5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"> EP, A, 0347714 (FRESENIUS AG) 27 December 1989, see page 4, lines 7-30; claims 1,2,12-14 <div style="text-align: center;">-----</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1,3,4</td> </tr> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	WO, A, 86/00239 (VEECH) 16 January 1986, see page 2, line 20 - page 4; claims 2-4,9 <div style="text-align: center;">---</div>	1-6	A	EP, A, 0086553 (VELTMAN) 24 August 1983, see claims 1,5,6,10; example 1; figure 1 (cited in the application) <div style="text-align: center;">---</div>	1-3,5,6	A	A.S.A.I.O. Transactions (American Society for Artificial Internal Organs), volume 32, No.1, July-September 1986, (Hagerstown, MD, US) M. Feriani et al.: "Buffer balance in bicarbonate hemodiafiltration", pages 422-424, see page 422 - page 423, left-hand column, table 1 <div style="text-align: center;">---</div>	1,2,5	A	EP, A, 0347714 (FRESENIUS AG) 27 December 1989, see page 4, lines 7-30; claims 1,2,12-14 <div style="text-align: center;">-----</div>	1,3,4
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³															
A	WO, A, 86/00239 (VEECH) 16 January 1986, see page 2, line 20 - page 4; claims 2-4,9 <div style="text-align: center;">---</div>	1-6															
A	EP, A, 0086553 (VELTMAN) 24 August 1983, see claims 1,5,6,10; example 1; figure 1 (cited in the application) <div style="text-align: center;">---</div>	1-3,5,6															
A	A.S.A.I.O. Transactions (American Society for Artificial Internal Organs), volume 32, No.1, July-September 1986, (Hagerstown, MD, US) M. Feriani et al.: "Buffer balance in bicarbonate hemodiafiltration", pages 422-424, see page 422 - page 423, left-hand column, table 1 <div style="text-align: center;">---</div>	1,2,5															
A	EP, A, 0347714 (FRESENIUS AG) 27 December 1989, see page 4, lines 7-30; claims 1,2,12-14 <div style="text-align: center;">-----</div>	1,3,4															
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>																	
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-family: monospace;">11 March 1991 (11.03.91)</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-family: monospace;">12 June 1991 (12.06.91)</div> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> International Searching Authority <div style="text-align: center; font-family: monospace;">European Patent Office</div> </td> <td style="padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-family: monospace;">11 March 1991 (11.03.91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-family: monospace;">12 June 1991 (12.06.91)</div>	International Searching Authority <div style="text-align: center; font-family: monospace;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer											
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-family: monospace;">11 March 1991 (11.03.91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-family: monospace;">12 June 1991 (12.06.91)</div>																
International Searching Authority <div style="text-align: center; font-family: monospace;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer																

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9100042
SA 43558

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 04/06/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8600239	16-01-86	AU-A- 4441889	22-02-90
		AU-A- 4605585	24-01-86
		CA-A- 1263072	21-11-89
		EP-A- 0185089	25-06-86
		JP-T- 61502942	18-12-86
		US-A- 4668400	26-05-87
EP-A- 0086553	24-08-83	US-A- 4489535	25-12-84
		JP-A- 58134016	10-08-83
EP-A- 0347714	27-12-89	DE-A- 3821043	28-12-89
		AU-A- 3663689	04-01-90
		JP-A- 2053723	22-02-90

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/00042

I. KLASSEFIZKATION DES ANMELDUNGS-GE-GENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁵ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Cl.⁵ A 61 M 1/16, A 61 K 33/14														
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE <div style="text-align: right; font-size: small;">Recherchierter Mindestprüfstoff⁷</div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; padding: 5px;">Klassifikationssystem</td> <td style="border: none;"></td> <td style="width: 75%; border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Int.Cl.⁵</td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"></td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">A 61 M, A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: small; margin-top: 5px;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸</div>			Klassifikationssystem			Int.Cl. ⁵		Klassifikationssymbole			A 61 M, A 61 K			
Klassifikationssystem														
Int.Cl. ⁵		Klassifikationssymbole												
		A 61 M, A 61 K												
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%; border: 1px solid black; padding: 5px;">Art*</td> <td style="width: 70%; border: 1px solid black; padding: 5px;">Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile¹²</td> <td style="width: 20%; border: 1px solid black; padding: 5px;">Betr. Anspruch Nr.¹³</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">A</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">WO, A, 86/00239 (VEECH) 16. Januar 1986 siehe Seite 2, Zeile 20 - Seite 4; Ansprüche 2-4,9 --</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">A</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">EP, A, 0086553 (VELTMAN) 24. August 1983 siehe Ansprüche 1,5,6,10; Beispiel 1; Figur 1 in der Anmeldung erwähnt --</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">1-3,5,6</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">A</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">A.S.A.I.O. Transactions (American Society for Artificial Internal Organs), Band 32, Nr 1, Juli-September 1986, (Hagerstown, MD, US) M. Feriani et al.: "Buffer balance in bicarbonate hemodiafiltration", Seiten 422-424, siehe Seite 422 - Seite 423, linke Spalte, Tabelle 1 --</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; padding: 5px;">1,2,5 ./.</td> </tr> </table> <div style="font-size: x-small; margin-top: 10px;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div>			Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³	A	WO, A, 86/00239 (VEECH) 16. Januar 1986 siehe Seite 2, Zeile 20 - Seite 4; Ansprüche 2-4,9 --	1-6	A	EP, A, 0086553 (VELTMAN) 24. August 1983 siehe Ansprüche 1,5,6,10; Beispiel 1; Figur 1 in der Anmeldung erwähnt --	1-3,5,6	A	A.S.A.I.O. Transactions (American Society for Artificial Internal Organs), Band 32, Nr 1, Juli-September 1986, (Hagerstown, MD, US) M. Feriani et al.: "Buffer balance in bicarbonate hemodiafiltration", Seiten 422-424, siehe Seite 422 - Seite 423, linke Spalte, Tabelle 1 --	1,2,5 ./.
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³												
A	WO, A, 86/00239 (VEECH) 16. Januar 1986 siehe Seite 2, Zeile 20 - Seite 4; Ansprüche 2-4,9 --	1-6												
A	EP, A, 0086553 (VELTMAN) 24. August 1983 siehe Ansprüche 1,5,6,10; Beispiel 1; Figur 1 in der Anmeldung erwähnt --	1-3,5,6												
A	A.S.A.I.O. Transactions (American Society for Artificial Internal Organs), Band 32, Nr 1, Juli-September 1986, (Hagerstown, MD, US) M. Feriani et al.: "Buffer balance in bicarbonate hemodiafiltration", Seiten 422-424, siehe Seite 422 - Seite 423, linke Spalte, Tabelle 1 --	1,2,5 ./.												
IV. BESCHEINIGUNG <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 5px;">Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 11. März 1991</td> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 5px;">Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 12.06.91</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <i>D. Frank</i> Mme Dagmar FRANK</td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 11. März 1991	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 12.06.91	Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <i>D. Frank</i> Mme Dagmar FRANK								
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 11. März 1991	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 12.06.91													
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <i>D. Frank</i> Mme Dagmar FRANK													

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP, A, 0347714 (FRESENIUS AG) 27. Dezember 1989 siehe Seite 4, Zeilen 7-30; Ansprüche 1,2,12-14 -----	1,3,4

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9100042
SA 43558

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 04/06/91

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A- 8600239	16-01-86	AU-A- 4441889	22-02-90
		AU-A- 4605585	24-01-86
		CA-A- 1263072	21-11-89
		EP-A- 0185089	25-06-86
		JP-T- 61502942	18-12-86
		US-A- 4668400	26-05-87
EP-A- 0086553	24-08-83	US-A- 4489535	25-12-84
		JP-A- 58134016	10-08-83
EP-A- 0347714	27-12-89	DE-A- 3821043	28-12-89
		AU-A- 3663689	04-01-90
		JP-A- 2053723	22-02-90

EPO FORM P0073

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82